Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN ZUR ANTIKOMPLEMENTÄREN WIRKUNG VON RATTEN-GEWEBEHOMOGENATEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz-Dieter Aders
aus Würzburg

Würzburg, den 8. 2. 1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0050

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

IN VITRO-UNTERSUCHUNGEN ZUR ANTIKOMPLEMENTÄREN WIRKUNG VON RATTEN-GEWEBEHOMOGENATEN

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Heinz-Dieter Aders
aus Würzburg

Würzburg, den 8. 2. 1972

Referent: Professor Dr. med. H. E. Schäfer

Korreferent: Professor Dr. med. H. Seeliger

Dekan: Professor Dr. med. K. -H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

EINLEITUNG

Seit der Jahrhundertwende ist bekannt, daß bei der cytotoxischen Antigen-Antikörper-Reaktion dem Serumkomplement eine führende Rolle zukommt (EHRLICH und MORGENROTH). Die späteren kinetischen Studien über das Serumkomplementsystem und seine Komponenten wurden in Deutschland von KLEIN und MÜLLER-EBERHARD, in Amerika von OSLER, BIER, HEIDELBERGER durchgeführt.

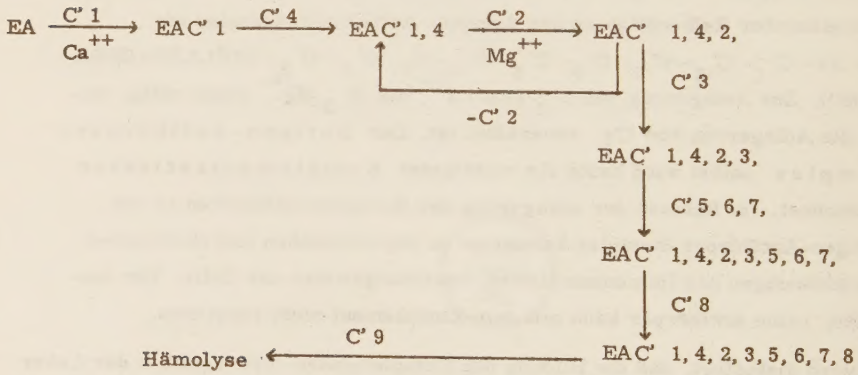
Das Serumkomplementsystem setzt sich aus neun Komponenten zusammen, wovon die C'_1 Komponente wieder in drei Fraktionen, nämlich C'_{1q}; C'_{1r} und C'_{1s} unterteilt wird. Bei den einzelnen Komponenten handelt es sich um Serumproteine, die allen Serumproteinfraktionen angehören können und deren Sedimentationskonstanten zwischen 4,5 und 11,1 Sv. E. liegen. Die einzelnen Komponenten lagern sich unter Anwesenheit von Ca^{++} und Mg^{++} Jonen in bestimmter Reihenfolge an den Antigen- Antikörper-Komplex an: Ag- Ak- C'_1- C'_4- C'_2- C'_3- C'_5- C'_6- C_7- C'_8- C'_9- (MÜLLER-EBERHARD). Zur Anlagerung von C'_1 sind Ca^{++} von C'_2 Mg^{++} Jonen nötig, wobei die Anlagerung von C'_2 reversibel ist. Der Antigen-Antikörper-Komplex selbst wird heute als wichtigster Komplementaktivator bezeichnet. Im Rahmen der Anlagerung der Komplementfaktoren an den Antigen-Antikörper-Komplex kommt es zu physikalischen und chemischen Veränderungen des Immunkomplexes, beziehungsweise der Zelle. Der isolierte, reine Antikörper kann mit dem Komplement nicht reagieren.

Es wird diskutiert, daß die Bildung des Komplementes vorwiegend in der Leber stattfindet (GOLDNER und BAUER et al., RICE, RANGAM et al.). Der Serumkomplementspiegel wird von zwei Faktoren beeinflußt, nämlich durch die begrenzte Halbwertzeit, die etwa ein bis zwei Wochen beträgt und durch die Neubildungskapazität der Komplementfaktoren in der Leber. Dieses Gleichgewicht wird gestört, wenn im Körper eine immunologische Reaktion abläuft, deren Verbrauch an Komplement so groß ist, daß die Leber das verbrauchte Komplement durch Neubildung nicht ersetzen kann. Andererseits steigt der Komplement-

spiegel im Serum unter vielfachen physiologischen Bedingungen über den Normalwert (C' = 1,2 - 2,2 EC'_{H50}). Die Komplementaktivität im Serum wird von der Temperatur beeinflußt. Bei 40°C werden innerhalb von 4 Minuten 8 Einheiten inaktiviert. Bei 30° C benötigt man aber 20 Minuten zur Inaktivierung von 8 Einheiten (BEESON et al.). Es ist heute bekannt, daß C'_1 und C'_2 die thermolabilen Komponenten sind, die bei 56° C völlig inaktiviert werden. In vitro kann C'_3 durch Zymosan und C'_4 durch Ammoniak inaktiviert werden.

Die Bedeutung des Komplements

Alle immunologischen Antigen-Antikörper-Reaktionen, die zur Lysis einer Zelle führen, können nur in Gegenwart des Komplements ablaufen. Die Art dieses Reaktionsablaufes läßt sich am Beispiel der immunologisch bewirkten Schaferythrozyten-Hämolyse beschreiben:



GOLDBERG und GREEN (1959) fanden nach Zugabe von Komplement zu den mit Antikörpern beladenen Ascites-Tumorzellen eine Umwandlung der intrazellulären Morphologie. Innerhalb der ersten zwei Minuten schwollen die Zellen an, und das Zytoplasma zeigte eine Aufhellung.Diese Aufhellung des Zytoplasmas und das Anschwellen der Zellen wird auf die komplementbedingte Läsion der Zellmembran zurückgeführt, durch die extrazelluläres Wasser eintreten und

intrazelluläre Substanz austreten kann. HUMPHREY und DOURMASHKIN (1965) sahen bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Zellen, die mit Antikörpern und Komplement behandelt wurden, diese Läsionen in der Ultrastruktur der Zellmembranen. Die Läsionen waren rund bis leicht oval und hatten einen Durchmesser von 80 bis 100 Å. ROSSE et. al. (1966) machten bei sensibilisierten humanen Erythrozyten die Beobachtung, daß die Größe der Läsionen von der Komplementspezies abhängig ist und nicht durch die Art der Antikörper, mit denen die Zellmembran beladen ist, bewirkt wird. Human-Komplement setzte an den Erythrozyten Läsionen mit einem Durchmesser von 102 Å, Meerschweinchenkomplement einen von 88 Å. Anders liegen die Verhältnisse bei den Bakterien, da diese außer einer Zellmembran eine Zellwand und in manchen Fällen noch eine Schleimkapsel besitzen. Die Antikörper, die gegen Zellwandantigene gebildet werden, sitzen nach abgelaufener Antigen-Antikörper-Reaktion an der Zellwand. Das Komplement muß also zunächst an der Zellwand fixiert werden und anschließend durch diese hindurchwandern, um an die zytoplasmatische Membran zu gelangen, wo sich die bakteriolytischen Prozesse abspielen. So konnten an der zytoplasmatischen Membran von Escherichia coli nach Einwirkung von Antikörper und Komplement Läsionen nachgewiesen werden (BLADEN 1966). Diese hatten einen Durchmesser von 80 - 100 Å und waren von einer Zone geringer Dichte der Membran umgeben. Dies entspricht den Beobachtungen von HUMPHREY und DOURMASHKIN (1965) an Erythrozytenmembranen. Gegen diese bakteriolytischen Vorgänge sind alle grampositiven Bakterien resistent. Dies führt man auf die dickere Zellwand und den größeren Gehalt an Phosphorlipoid der grampositiven Bakterien zurück (MUSCHEL und JACKSON 1966).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Komplement bei der Beherrschung der immunologischen Abwehrreaktion nach einer Gewebetransplantation zu. Bis jetzt wurden, um die unerwünschte Antikörperbildung gegen das Transplantat zu verhindern, immunodepressive Medikamente, die die Bildung von Antikörpern verhindern, verabreicht. Da die immunologische Abwehrreaktion gegen ein Transplantat mit einer Zytolyse verbunden ist, kann sie nur in Gegenwart von Komplement ablaufen. Der zweite Weg zur Beherrschung dieser

Abwehrreaktion wäre also eine Dekomplementierung des gesamten Organismus. Im Tierexperiment wurde dies von SELTZER et al. durch Plasmapherese und Verabreichung von Antigen-Antikörper-Komplexen erreicht.

Komplementdefekte Tierstämme wurden bis jetzt bei Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen entdeckt. HYDE beschrieb 1932 einen Meerschweinchenstamm, bei dem eine der thermostabilen Komplementkomponenten C'_3, C'_6, oder C'_7 fehlte. ROSENBERG und TACHIBANA fanden einen Mäusestamm, der keine hämolytische Komplementaktivität zeigte. Durch Zugabe von gereinigtem humanen C'_5 konnte die hämolytische Aktivität wieder hergestellt werden. ROTHER und ROTHER entdeckten 1961 in Freiburg einen Kaninchenstamm, dessen erblicher Komplementdefekt durch Fehlen von C'_6 hervorgerufen wurde.

Unter Hinweis auf diese Vorbemerkung, die nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann, war der Ausgangspunkt unserer Fragestellung, eine Prüfung der Wirkung von Gewebehomogenaten aus Rattenorganen auf das Humankomplementsystem, wie sie früher schon von BEESON und ROWLEY durchgeführt wurde. Von besonderem Interesse war die Wirkung von Gewebehomogenaten auf das Serumkomplementsystem, da man auf diese Weise eine unterschiedliche Infektanfälligkeit verschiedener Gewebe studieren konnte. 1959 inkubierten BEESON und ROWLEY eine bestimmte Menge Komplement mit Gewebehomogenaten von Niere, Herz, Leber und Lunge und bestimmten danach die hämolytische Aktivität des Komplementes. Nach diesen Untersuchungen hatte das Nierengewebe einen ausgesprochen antikomplementären Effekt, was im Hinblick auf die Chronizität der Pyelonephritis von besonderer Bedeutung sein könnte. Der Serumkomplementspiegel selbst ist allerdings bei der akuten Pyelonephritis, sowie bei allen Infektionen erhöht, da der Organismus bestrebt ist, eine ausreichende Menge von Komplement für die Immunabwehr zur Verfügung zu stellen (SCHÄFER).

Neben diesem, von BEESON und ROWLEY beobachteten, antikomplementären Effekt von Nierengewebehomogenat dürfte Ammoniak, das lokal durch den

Eigen-Stoffwechsel von Bakterium Coli entsteht, von Bedeutung sein, da dieses das Serumkomplementsystem in Abhängigkeit von der Konzentration inaktiviert.

Fragestellung

In welchem Ausmaß wird die Komplementaktivität des Serums durch Ratten-Gewebehomogenate beeinflußt, und welche Rolle spielt der Ammoniakgehalt der einzelnen Gewebehomogenate?

Methodik

Als Tiermaterial fanden männliche Wistar-Ratten CFN im Gewicht zwischen 150 - 200 g Verwendung. Nach Verabreichung einer Äthernarkose wurde das Abdomen geöffnet und mit einer 1, 2 Kanüle die Aorta abdominalis von der Bifurkatio iliaca her punktiert, ca. 10 cm^3 Blut abgezogen und eine Infusion von 500 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung angeschlossen. Durch eine Öffnung der Vena cava inferior wurde ein Abfluß geschaffen, so daß die Organe des Tieres unter Sicht blutleer gespült wurden. Nach Entnahme von Niere, Herz, Milz, Leber und Lunge wurden diese Organe von Bindegeweberesten befreit und mit einem Glas-Gewebe-Homogenisator in einen Ca^{++}-Mg^{++} - Puffer homogenisiert. Es folgten die Trennung in Überstand und Sediment der Homogenate durch 15 minütiges Zentrifugieren bei 15 000 U/min und - 5° C. Da das Leberhomogenat nur schwer sedimentierte, wurde dieses bei 20 000 U/min und - 5°C 15 Minuten zentrifugiert. Durch Filtrieren wurde der Homogenatüberstand der Leber vom Fett befreit. Bei den Versuchen mit frischem Material wurden Sediment und Überstand der Homogenate von einem Tier sofort auf ihren antikomplementären Effekt untersucht. Für die Versuche mit Trockensubstanz wurden Sediment und Überstand der Homogenate von zehn Ratten bei - 80° C in einem Trockeneis-Azeton-Bad schockgefroren, anschließend lyophilisiert und bei -20°C aufbewahrt.

Messung der Komplementaktivität

Als Komplementspender wurde Human-Serum verwendet. Die Messung der hämolytischen Aktivität des Komplements wurde mit einer 5 % Schaf-Erythrozytensuspension, die mit Anti-Schaf-Erythrozyten Hämolysin-Ambozeptor sensibilisiert wurde, durchgeführt. In 7 Wassermannröhrchen wurden jeweils 0,2 ml Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer gegeben. Anschließend wurde in das erste Wassermannröhrchen 0,2 ml Serum pipettiert, mit dem Puffer gemischt und eine arithmetische Reihe hergestellt. Man erhält eine Serumverdünnung von 1 : 1 im ersten bis 1 : 128 im siebten Röhrchen. Nach der Zugabe von abermals 0,2 ml Ca^{++}- Mg^{++}- Puffer wurde in jedes Röhrchen 0,2 ml sensibilisierte Schaf-Erythrozyten pipettiert. Nachdem die Röhrchen eine Stunde im Wasserbad von 37° C inkubiert worden waren, wurde diejenige Serumverdünnung mit Hilfe einer Farbskala abgelesen, die eine 50 % Hämolyse bewirkt hatte. Die Messung des antikomplementären Effektes wurde mit 4 x 50 % hämolytischen Einheiten des Serums durchgeführt.

Bestimmung des antikomplementären Effektes

Sechs Wassermannröhrchen wurden mit einer Verdünnungsreihe der Gewebehomogenate (0,16 - 0,08 - 0,04 - 0,02 - 0,01 - 0,005 ml Homogenat auf 0,2 ml Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer aufgefüllt), und mit 0,2 ml Serum, das 4 x 50 % Komplementaktivität enthielt, beschickt. Nach 15minütiger Inkubation im Wasserbad von 37°C wurden in jedes Röhrchen 0,2 ml sensibilisierte Schaf-Erythrozyten pipettiert und nach weiteren 40 Minuten Wasserbad die Hämolyse mit Hilfe einer Farbskala abgelesen.

Bestimmung des Eiweißgehaltes

Der Eiweißgehalt der Homogenate wurde nach der Biuret-Methode (Eppendorf-Photometer) bestimmt.

Bestimmung des Ammoniakgehaltes der Gewebehomogenate

Der Ammoniakgehalt der Gewebehomogenate wurde mit dem Blut-Ammoniak-Test von der Firma Hyland bestimmt. Das Ammoniak, das im Homogenat enthalten ist, wird dabei selektiv an ein Resin-Ionenaustauscherharz adsorbiert. Anschließend wird das Ammoniak von dem Harz wieder eluiert und seine Menge als Ammoniak-Stickstoff colorimetrisch mit der Hyland Phenol-Hypochlorid-Methode bestimmt.

ERGEBNISSE

Die Versuche und die Untersuchungsresultate sind in den Tabellen 1 - 4 aufgeführt, der jeweilige antikomplementäre Effekt der einzelnen Organe ist graphisch dargestellt.

Bei der Überprüfung des antikomplementären Effektes des Sediments von Frischhomogenat aus Nieren-, Herz-, Milz-, Leber- und Lungengewebe, das auf einen einheitlichen Eiweißgehalt von 1 g % eingestellt worden war, wurde der höchste antikomplementäre Effekt im Nierengewebe festgestellt. Eine Homogenatmenge von 0,005 ml Nierengewebe mit dem Eiweißgehalt von 1 g % bewirkte eine Reduzierung der Hämolyse von 100 % auf 44 %. Das Sediment des frischen Nierengewebehomogenates zeigte demzufolge einen fast doppelt so großen antikomplementären Effekt wie Herz- und Lebergewebe. Mit einer Hämolyse von 60 % bis 70 % weisen Milz- und Lungengewebe einen etwa gleich hohen Hemmwert auf. Der Ammoniakgehalt des Sedimentes der Frischhomogenate lag zwischen 0,32 und 0,92 mg %. Wie nachfolgend noch aufgezeigt wird, hat das Ammoniak in diesen Konzentrationen keinen Einfluß auf die Komplementaktivität.

Im Überstand des Frischhomogenates, (vgl. Tabelle II und Graphik), findet sich ebenfalls ein antikomplementärer Effekt, der bei Herz-, Milz-, Leber- und Lungengewebe durch die stattgefundene Verdünnung des Homogenatüberstandes in fast paralleler Weise abnimmt. Im Gegensatz dazu ist der antikomplementäre Effekt des Überstandes von frischem Nierengewebehomogenat bei 0,04 ml Homogenatmenge mit einem Eiweißgehalt von 1 g % noch fast 100 %, und erreicht bei einer Menge von 0,005 ml einen Wert von 50 %. Der Ammoniakgehalt schwankt zwischen 1,21 mg % und 1,81 mg %.

BEESON und ROWLEY, die "crude extract" der Gewebehomogenate für ihre Versuche benutzten, kamen damit in etwa zu den gleichen Ergebnissen. Das Nierengewebe zeigte gegenüber den anderen Gewebehomogenaten einen starken antikomplementären Effekt. Nach unseren Untersuchungsresultaten sind die "antikomplementären Faktoren" vorwiegend im Überstand

des Frischhomogenates nachweisbar und unabhängig vom Ammoniakgehalt.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde das Gewebe, wie in der Methodik beschrieben, lyophilisiert und anschließend in Aqua dest. wieder suspendiert. Nachdem die Suspension der einzelnen Gewebe auf 1 g % Eiweißgehalt eingestellt worden war, wurde ihr antikomplementärer Effekt auf die gleiche Weise, wie oben aufgeführt, bestimmt. Die Tabellen III und IV und die entsprechenden Graphiken veranschaulichen die Untersuchungsresultate.

Das lyophilisierte Gewebehomogenat läßt für Lungen- und Nierengewebe einen fast gleich starken antikomplementären Effekt erkennen, während für Herz-, Leber- und Milzgewebe nur eine mäßige Hemmwirkung beobachtet wird. Nach entsprechender Verdünnung wird schließlich von allen Geweben eine fast 100 % Hämolyse erreicht. Die graphische Darstellung weist mit größerer Verdünnung eine zunehmende Zentralisierung der Kurven auf. Der Ammoniakgehalt entspricht etwa dem der Versuchsreihe auf Tabelle I.

Der Überstand des lyophilisierten Homogenates auf Tabelle IV zeigt im Mittel einen nur etwa halb so großen antikomplementären Effekt, wie der Überstand des Frischhomogenates auf Tabelle II. Auch hier besitzt der Überstand des lyophilisierten Nierengewebehomogenates die stärkste Hemmwirkung im Vergleich zu anderen Geweben. Bei zunehmender Verdünnung ist keine wesentliche Differenz zwischen den einzelnen Homogenaten mehr festzustellen.

Bei dem Vergleich der Kurven für Nierengewebehomogenat-Überstand zeigte sich, daß der antikomplementäre Effekt des frischen Nierengewebehomogenat-Überstandes deutlich größer ist als der des lyophilisierten Nierengewebehomogenat-Überstandes. Bei vorsichtiger Beurteilung ergibt sich daraus als Rückschluß, daß durch den Lyophilisierungsprozeß mit nachfolgender Suspension in Aqua dest. komplementhemmende Aktivität verloren geht. Diesen Verlust an komplementhemmender Aktivität veranschaulicht die Graphik V. Hier wurde für den Überstand des frischen und des lyophilisierten Nierengewebes eine Maximum-Minimum-Kurve angefertigt. Dabei zeigte sich deutlich, daß es nur bei der geringsten

Konzentration an Homogenatüberstand zu einer Berührung beider Kurven kommt. Bei einer mathematischen Berechnung konnte allerdings keine signifikante Differenz beider Kurven bewiesen werden. Aber auch hier weist, wie in den vorangehenden Untersuchungen, der Überstand des Nierengewebehomogenates den größten antikomplementären Effekt auf. Der Ammoniakgehalt ist auch bei diesen Untersuchungen ohne Bedeutung.

Bei der Bestimmung des Ammoniakgehaltes ergab sich, daß dieser im Überstand des frischen Nierengewebehomogenates mit 1, 860 mg% am größten ist. In einem zusätzlichen Versuch konnte aber nachgewiesen werden, daß selbst bei einer Ammoniakkonzentration von 50 mg% keine Reduktion der Komplementaktivität eintritt. Die gemessenen Ammoniakkonzentrationen liegen also in allen vier Versuchsreihen in einem Bereich, der sicherlich die Komplementaktivität nicht beeinflußt. Es wäre allerdings noch zu beweisen, ob die Ammoniakkonzentration nicht weit höher liegt, da durch den Stoffwechsel von B. coli Ammoniak frei wird.

Besprechung der Resultate

Wie vorausgehend angeführt wurde, beginnt die komplementverbrauchende Immunreaktion zunächst in der Körperflüssigkeit mit sekundären Ablagerungen an der Zellmembran. Wenn Organgewebe antikomplementäre Wirkungen besitzen, wie das die Untersuchungsergebnisse für Nierengewebe eindeutig beweisen, hat dies für die immunologische Abwehrreaktion eine Bedeutung, da keine ausreichende Komplettierung der Immunvorgänge erfolgt (SCHÄFER). Für diese Ansicht spricht auch die Tatsache, daß die Bakterizidie des Serums in Gegenwart von Nierengewebe eindeutig gestört wird (BEESON und ROWLEY).

Unsere eigenen Untersuchungsresultate bestätigen die Ergebnisse von BEESON und ROWLEY. Der stärkste antikomplementäre Effekt wurde im abzentrifugierten Überstand des Nierenfrischhomogenates, der auf einen Proteingehalt von 1 g % eingestellt worden war, gefunden. Aber auch das frische lyophilisierte Sediment und der lyophilisierte Überstand des Nierengewebes zeigen eine, wenn auch abgeschwächte, Hemmung des humanen Komplementsystems. Weiterhin erbrachten die Untersuchungsergebnisse einen zu beachtenden antikomplementären Effekt des Lungengewebes, während Herz-, Milz- und Lebergewebe keine wesentlichen antikomplementären Eigenschaften besitzen. Es hat sich weiterhin gezeigt, daß das Lyophilisieren des Nierengewebes zu einer Reduktion der antikomplementären Wirkung führte. Der Ammoniakgehalt ist in den Konzentrationen, wie sie bei den einzelnen Untersuchungsreihen gefunden wurden, ohne Bedeutung auf die Komplementwirkung.

Bezüglich der Pathogenese der Pyelonephritis scheint der nachgewiesene antikomplementäre Effekt des Nierengewebes eine wesentliche Bedeutung zu haben. Er spielt möglicherweise eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Neigung der Pyelonephritis zur Chronizität, da zumindest die komplementabhängige Immunreaktion verzögert und reduziert wird. Dafür spricht auch, daß fluoreszenzmikroskopisch bei der experimentellen Pyelonephritis Bakterienantigene im Nierenparenchym nachweisbar sind, ohne daß eine bakterielle Aktivität besteht. In solchen Fällen wird die pathohistologisch nachweisbare Entzündungsreaktion des Parenchyms wahrscheinlich vorwiegend durch persistierende Bakterienantigene unterhalten.

Zusammenfassung

Die durchgeführten vier Untersuchungsreihen (I Frischhomogenat Sediment, II Frischhomogenat Überstand, III Lyophilisiertes Homogenat Sediment, IV Lyophilisiertes Homogenat Überstand) haben gezeigt, daß das Nierengewebe einen antikomplementären Effekt besitzt. Dieser ist besonders im Überstand des frischen Nierengewebehomogenates nachweisbar, was den Schluß zuläßt, daß die "antikomplementären Faktoren" vorwiegend im Überstand des Frischhomogenates konzentriert sind. Aus den Versuchsreihen drei und vier (III Lyophilisiertes Homogenat Sediment, IV Lyophilisiertes Homogenat Überstand) ist ersichtlich, daß durch das Lyophilisieren und anschließende Suspendieren der Gewebehomogenate in Aqua dest. komplementhemmende Aktivität verloren geht. Weiterhin konnte eindeutig bewiesen werden, daß der Ammoniakgehalt in den Konzentrationen, wie er in den einzelnen Homogenaten vorlag, keinen Einfluß auf die Aktivität des humanen Serumkomplementsystems besitzt.

Tabelle I

DER ANTIKOMPLEMENTÄRE EFFEKT VERSCHIEDENER [illegible]

Frischhomogenat Sediment

Nummer der Wassermannröhrchen	1	2	3	4	5	6	
Homogenat in ml	0, 16	0, 08	0, 04	0, 02	0, 01	0, 005	
Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer in ml	0, 04	0, 12	0, 16	0, 18	0, 19	0, 195	
4 x 50 % C' Serum in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Sensibilisierte Schaferythrozyten-suspension in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Hämolyse in %							NH_3 in mg%
Niere	0	1	8	21	31	44	0, 920
Herz	27, 5	39	55, 5	68	76	83	0, 310
Milz	0	5	17, 5	27, 5	43	66	0, 350
Leber	14	23, 5	36, 5	46, 5	56	70	0, 515
Lunge	0	5	15, 5	31	47, 5	62	0, 386

Tabelle II

DER ANTIKOMPLEMENTÄRE EFFEKT VERSCHIEDENER RATTENORGANE

Frischhomogenat Überstand

Nummer der Wassermannröhrchen	1	2	3	4	5	6	
Homogenat in ml	0, 16	0, 08	0, 04	0, 02	0, 01	0, 005	
Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer in ml	0, 04	0, 12	0, 16	0, 18	0, 19	0, 195	
4 x 50 C' Serum in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Sensibilisierte Schaferythrozyten-suspension in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Hämolyse in %							NH_3 in mg%
Niere	0	0, 5	6, 5	18	33, 5	50, 5	1, 860
Herz	43, 5	52, 5	60	66	71, 5	75, 5	1, 445
Milz	36	40, 5	45, 5	49	60	65, 5	1, 240
Leber	30	40	52	60, 5	67	76	1, 210
Lunge	38	41, 5	47, 5	53	59	64, 5	1, 395

Tabelle III

DER ANTIKOMPLEMENTÄRE EFFEKT VERSCHIEDENER RATTENORGANE

Lyophilisiertes Homogenat Sediment

Nummer der Wassermannröhrchen	1	2	3	4	5	6	
Homogenat in ml	0, 16	0, 08	0, 04	0, 02	0, 01	0, 005	
Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer in ml	0, 04	0, 12	0, 16	0, 18	0, 19	0, 195	
4 x 50% C' Serum in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Sensibilisierte Schaferythrozyten-suspension in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Hämolyse in %							NH_3 in mg%
Niere	0, 5	17, 5	38, 5	54	68	76, 5	0, 330
Herz	71, 5	82	86	86	86, 5	87	0, 130
Milz	11	33, 5	51, 5	65	75, 5	84	0, 155
Leber	49	62, 5	73, 5	79	82	86, 5	0, 270
Lunge	47	62	73	79	81, 5	86	0, 135

Tabelle IV

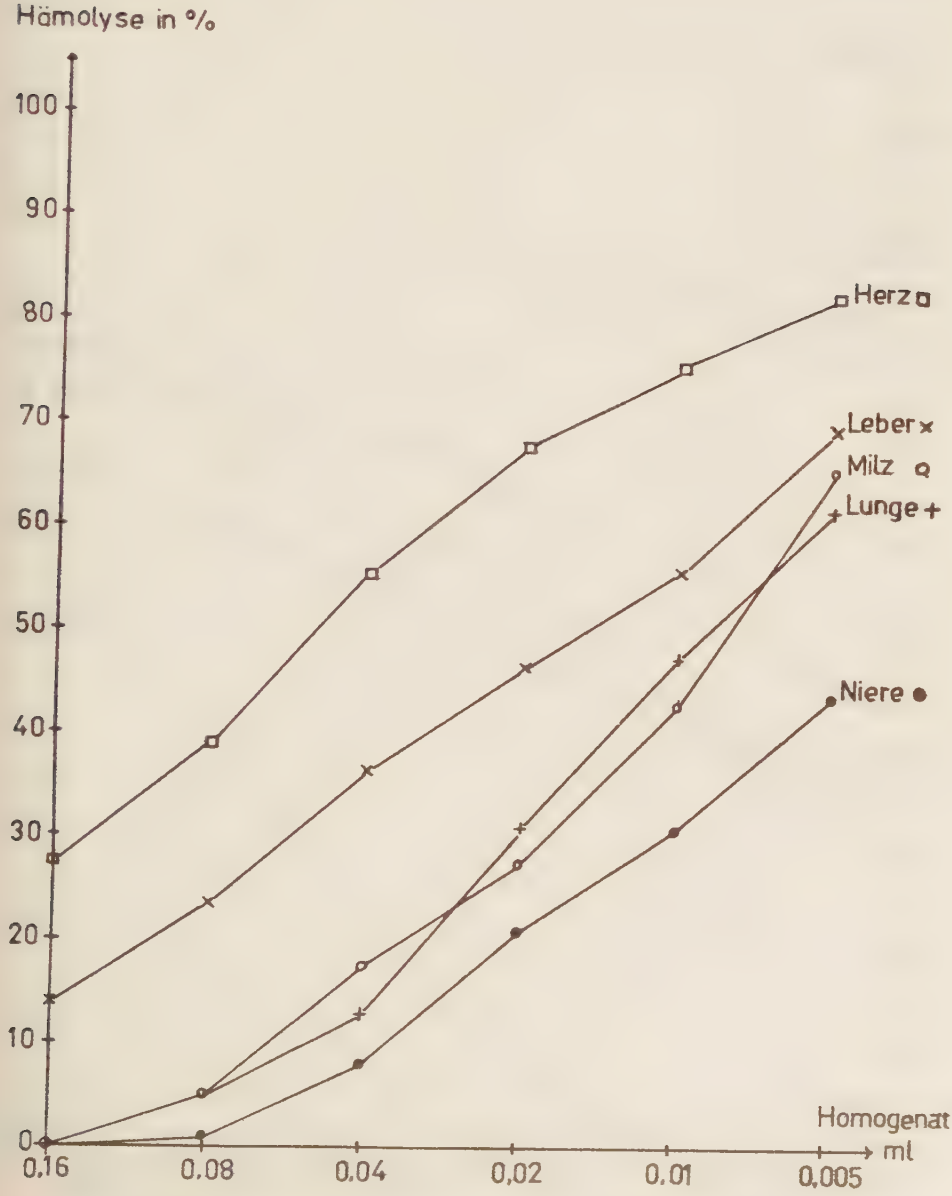
DER ANTIKOMPLMENTÄRE EFFEKT VERSCHIEDENER RATTENORGANE

Lyophilisiertes Homogenat Überstand

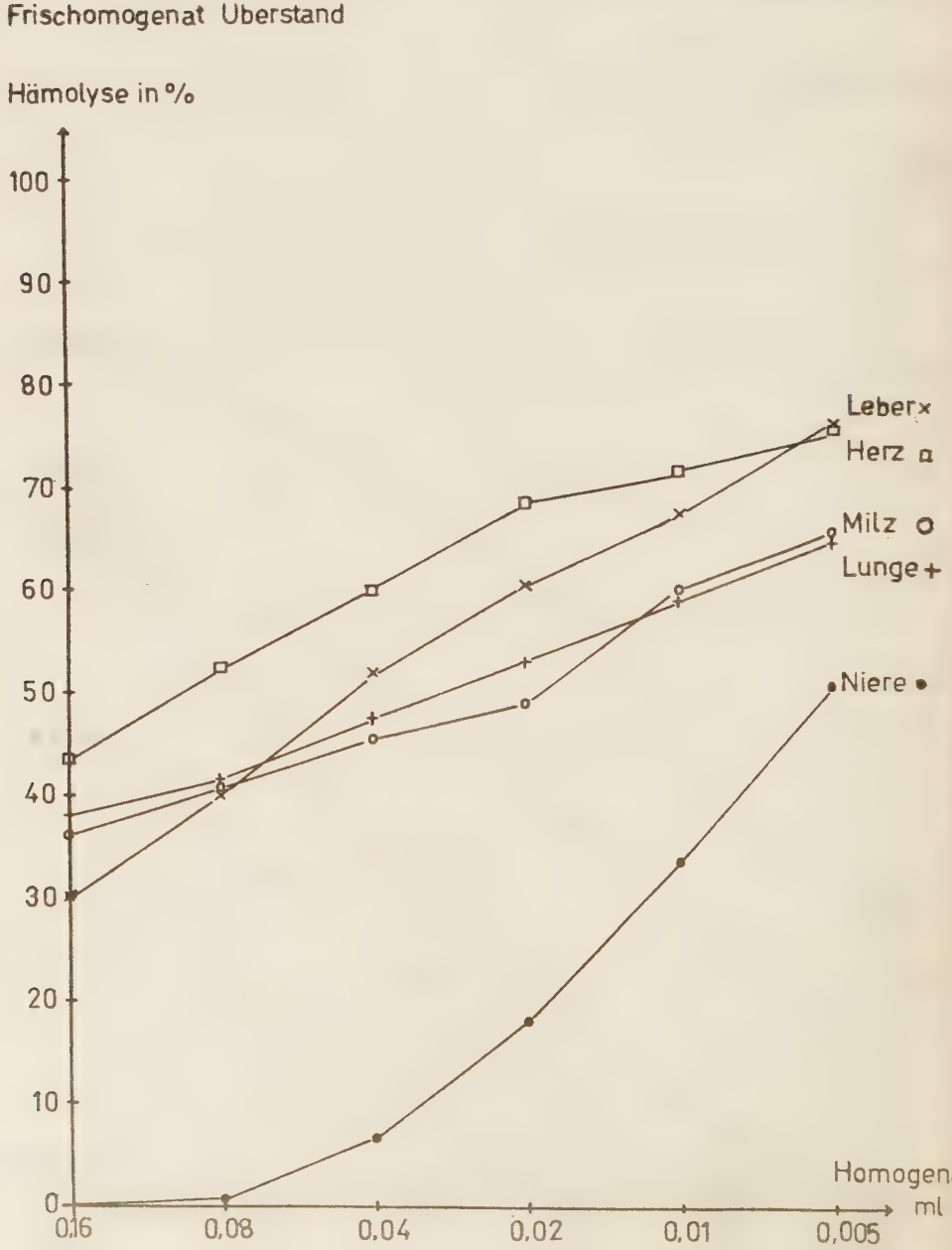
Nummer der Wassermannröhrchen	1	2	3				
Homogenat in ml	0, 16	0, 08	0, 04	0, 02	0, 01	0, 005	
Ca^{++}-Mg^{++}-Puffer in ml	0, 04	0, 12	0, 16	0, 18	0, 19	0, 195	
4 x 50 % C' Serum in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Sensibilisierte Schaferythrozyten-suspension in ml	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	0, 2	
Hämolyse in %							NH_3 in mg%
Niere	6	23	41, 5	56, 5	65	75	0, 540
Herz	75	83	86	87	87	87, 5	0, 165
Milz	54	58	62	69	76	83	0, 360
Leber	53	65	75	81	84, 5	86, 5	0, 530
Lunge	61, 5	69, 5	75	79, 5	83	87	0, 220

Graphik I

Frischhomogenat Sediment

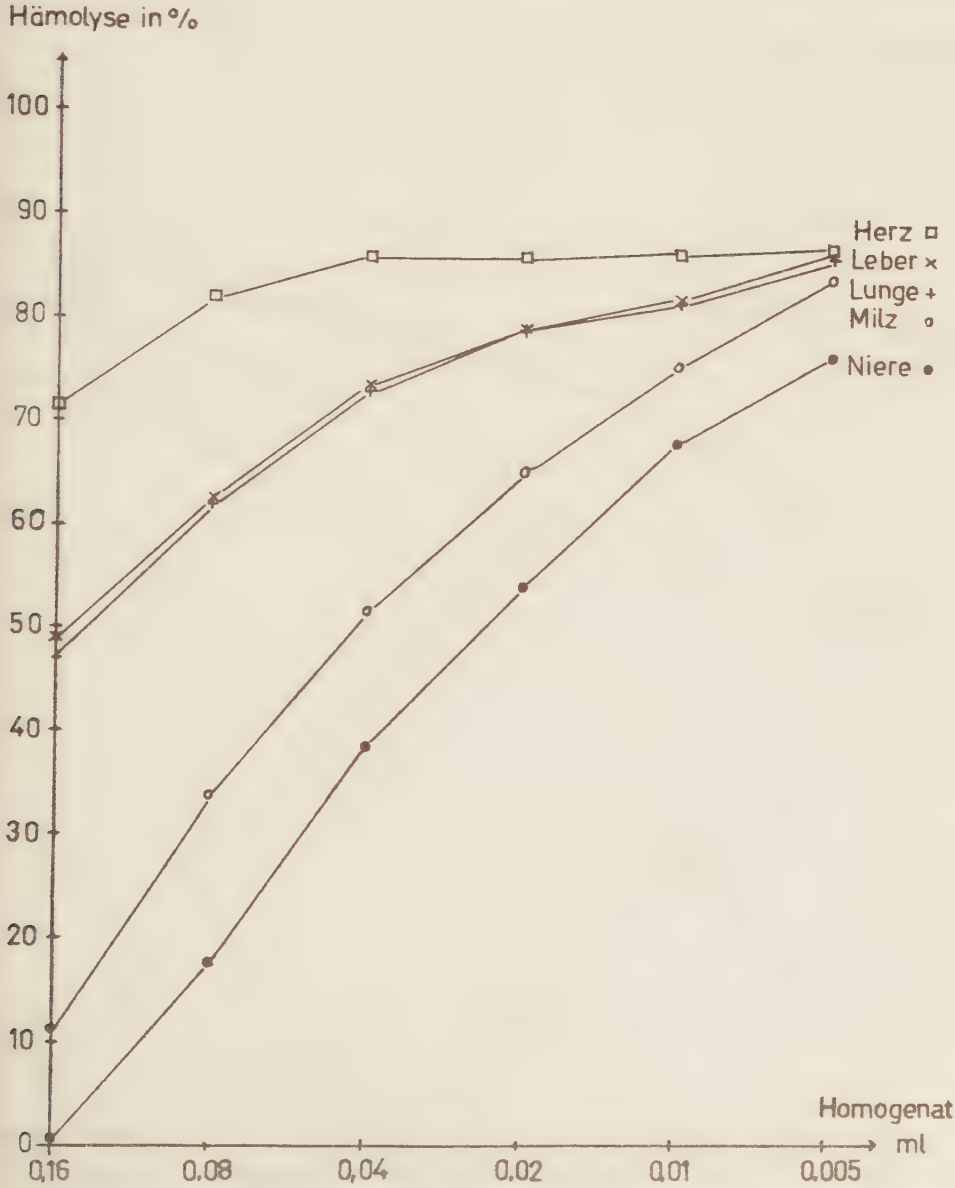


Graphik II


Frischomogenat Überstand
Hämolyse in %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Leber ×
Herz □
Milz ○
Lunge +
Niere •
Homogenat
ml
0,16
0,08
0,04
0,02
0,01
0,005

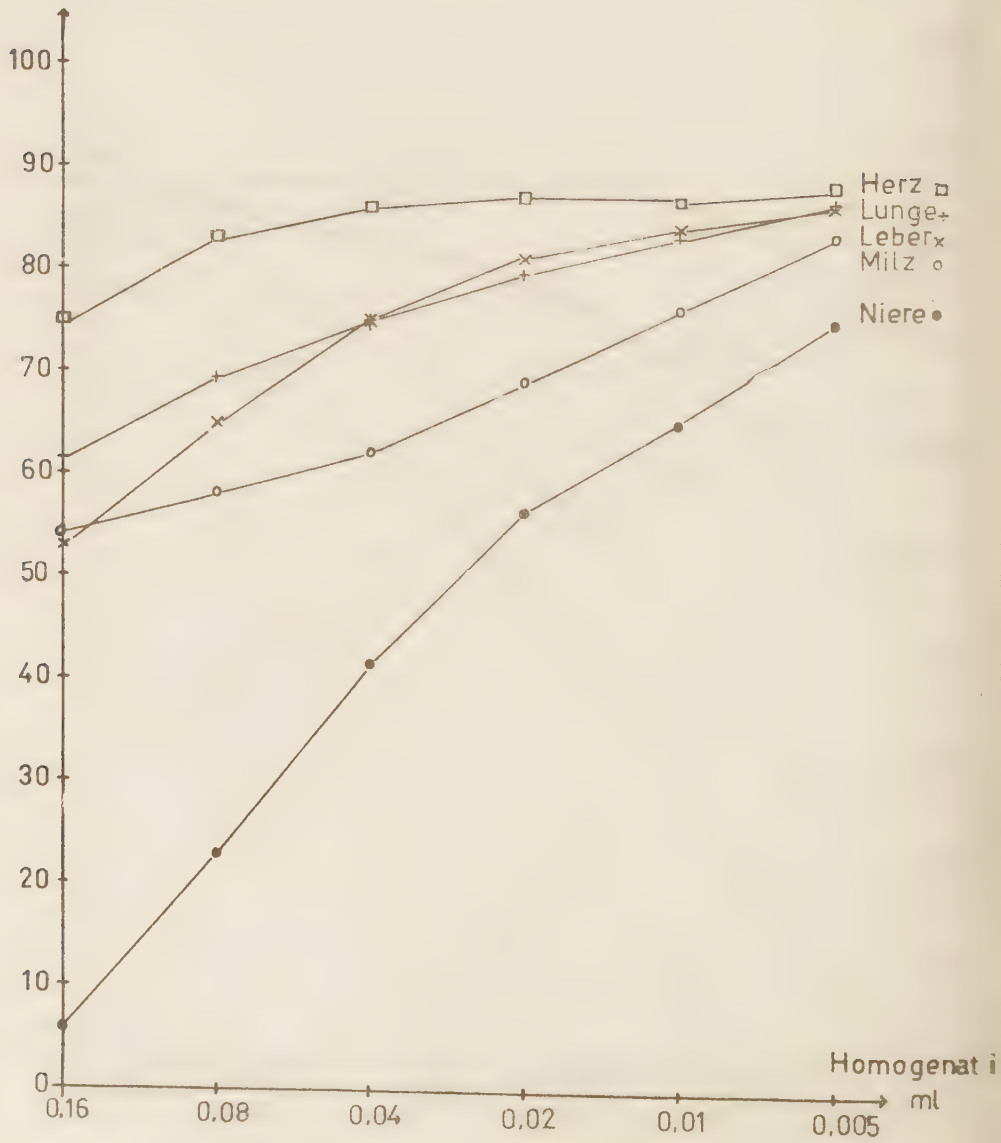
Graphik III

Lyophilisiertes Homogenat Sediment



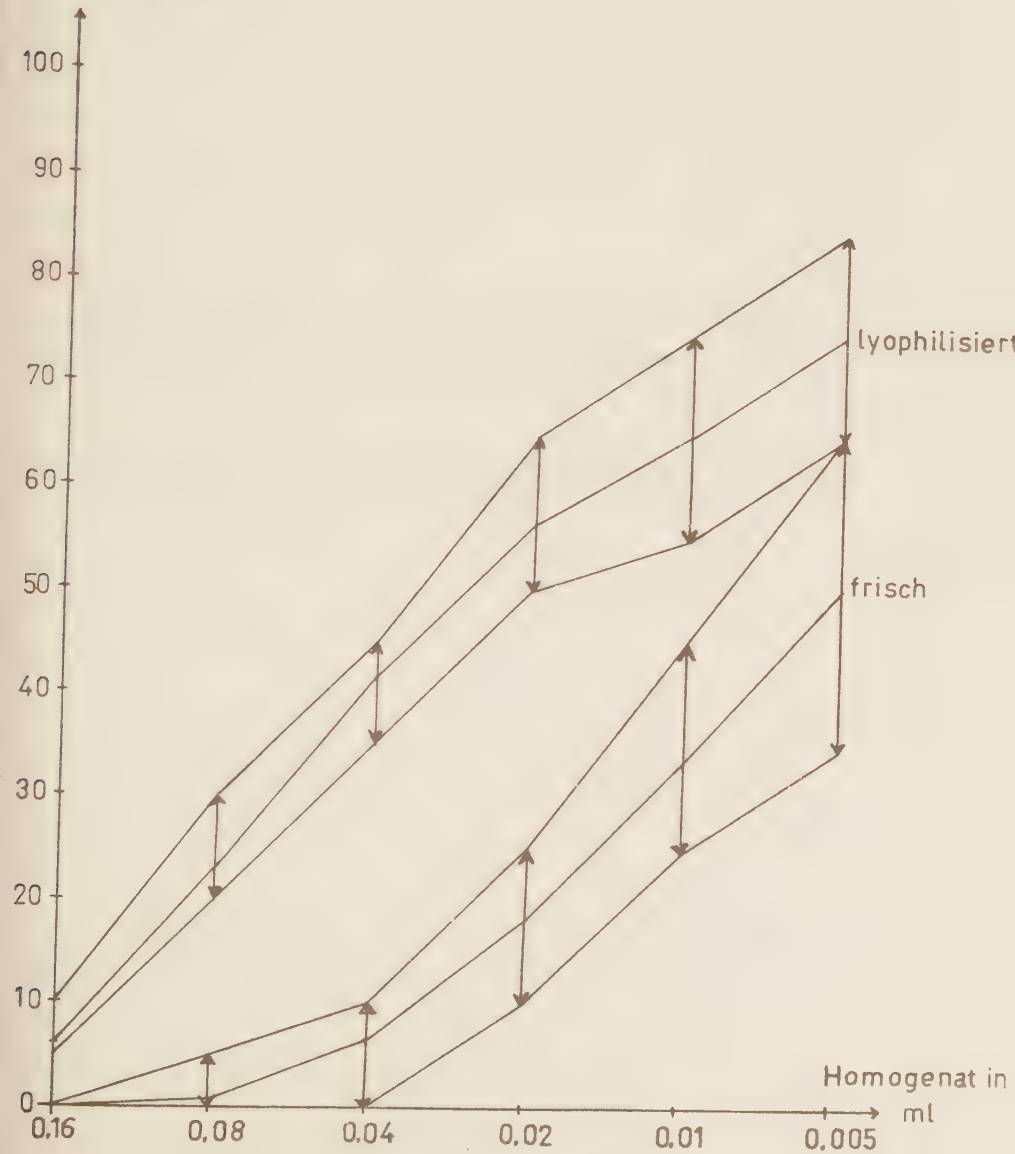
Graphik IV

Lyophilisiertes Homogenat Überstand



Graphik V

Maximum - Minimum - Kurve von frischem und lyophilisiertem Nierengewebehomogenat Überstand



Herrn Professor Dr. med. H. E. Schäfer danke ich für die Überlassung des Themas und für seine hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Seeliger spreche ich für die Übernahme des Korreferates meinen ergebenen Dank aus.

LITERATURVERZEICHNIS

BAUER, R. und J. WEISS: Über den Komplementgehalt des menschlichen Serums. Med. Klin. 26, 1635 (1930)

BEESON, P.B. und D. ROWLEY: The anticomplementary effect of kidney tissue. J. exp. Med. 110, 685 (1959)

BLADEN, H.A.: Lesions in Escherichia coli membranes after action of antibody and complement. J. Bacteriol. 91, 2377 (1966)

GOLDBERG, B. and H. GREEN: The cytotoxic action of immune gamma globulin and complement on krebs ascites tumor cells. J. exp. Med. 109, 505 (1959)

GOLDNER, M.: Untersuchungen über das Komplement im Serum bei Leberkranken. Dtsch. med. Wschr. 55, 390 (1929)

HUMPHREY, H.H. and R. DOURMASHKIN: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. 3. The membrane defects caused by complement lysis. Symp. Complement, Ciba Found p. 175 (1965)

HYDE, R.R.: Complement deficient guinea pig: study of inheritable factor in immunity, Am.J.Hyg. 15, 824 - 836 (1932)

KLEIN, P.: Das Komplement und seine Reaktion mit Antigen-Antikörper-Aggregaten. Zbl. Bakt. 184, 350 (1962)

MUSCHEL, L.H. and J.E. JACKSON: Effect of actinomycin D on immune antibody, normal antibody and complement. J. Immunol. 97, 46 (1966)

MÜLLER-EBERHARD, H.J. and C.E. BIRO: Isolation and description of the fourth component of human complement. J. exp. Med. 118, 456 (1963)

MÜLLER-EBERHARD, H.J.: C' 1 esterase effect on activity and physiocochemical properties of the fourth component of complement. J. exp. Med. 121, 831 (1965)

RANGAM, E.; C. MOHAN, J.CHANDRA and A.N. CHOWDHARY: Guinea pig and human complement following liver injury. J. Indian med. Ass. 28, 111 (1957)

RICE, Ch. E.: Relative effects of various on complement and antibody production. J. Immunol. 73, 375 (1954)

ROSSE, W. F. and J. V. DACIE: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. J. clin. Invest. 45, 736 (1966)

ROSENBERG, L. T. and D. K. TACHIBANA: A study of passiv sensitization of guinea pigs with antigen-antibody complexes. J. Immunol. 89, 861 (1962)

ROTHER, U. and K. ROTHER: On a congenital complement defect in rabbits. Z. Immunitätsforsch. 121, 224 (1961)

SELTZER, G., S. BARON and J. FUSCO: A method for removing complement in vivo and its rate of return. J. Immunol. 69, 367 (1952)

SCHÄFER, H. E.: Humorale Abwehrreaktionen bei bakterieller Pyelonephritis. Die Pyelonephritis, Georg Thieme Verlag, Stgt. Seite 29 (1966)

LEBENSLAUF

Am 17. Oktober 1940 wurde ich als Sohn des Facharztes für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Dr. med. Heinz Aders und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Schmelz, in Würzburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule, des Humanistischen und des Deutschen Gymnasiums in Aschaffenburg bestand ich dort im Juli 1963 das Abitur.

Vom Wintersemester 1963/64 an studierte ich 12 Semester Medizin an der Universität Würzburg. Im Februar 1965 habe ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1966 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1969 die ärztliche Prüfung bestanden.

Zur Zeit bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten in Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation selbständig angefertigt, dabei keine anderen Hilfsmittel als in dem Quellen- und Literaturverzeichnis und in den Anmerkungen genannten benutzt, alle aus Quellen- und Literaturverzeichnis ganz oder annähernd entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht und einzeln auch die Fundstellen nachgewiesen habe.

Ich habe die Dissertation noch keiner anderen Fakultät vorgelegt mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben.

Würzburg, den 8. 2. 1972 Heinz Bibler